Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. Beumer.

Beeinflussung der experimentellen Rattenanaemie durch Frauenmilch und Leber

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 14. Oktober 1937
von

Dietrich Goedeckemeyer
aus Hann.-Münden

GÖTTINGEN 1938
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Professor Dr. Krantz
Berichterstatter: Professor Dr. Beumer

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 1937

Einseitige Milchverfütterung kann bei Ratten verschiedene Formen einer Anaemie hervorrufen. Mit Kuhmilch entwickelt sich eine Anaemie vom Chlorosetyp, während Ziegenmilchverfütterung unter geeigneten Bedingungen auch eine hyperchrome Anaemie erzeugen kann. Die experimentelle Ziegenmilchanaemie kann aber durch Eisengaben nicht beeinflußt werden. Rominger (1). Es wird daraus geschlossen, daß andere Faktoren als der Eisenmangel in der Kuhmilch für ihr Entstehen verantwortlich gemacht werden müssen. Beumer und Wiczorek (2) wiesen auf die Möglichkeit hin, daß das schädigende Agens an das Fett der Ziegenmilch gebunden sei. Sie fütterten in ihren Versuchen junge Hunde mit Kuhmilch, deren Sahne durch Ziegenmilchsahne ersetzt wurde. Bei den Tieren trat darauf eine Anaemieform auf, die sonst bei reiner Ziegenmilchverfütterung beobachtet wurde. Als anaemisierende Faktoren werden die in der Ziegenmilchsahne reichlich enthaltenen niederen Fettsäuren angesehen. Von anderen Autoren wurde der geringe Vitamingehalt der Ziegenmilch als maßgebend für die Entstehung der Anaemie hingestellt. Das Vitamin C ist tatsächlich in der Ziegenmilch geringer vertreten als in der Kuhmilch. Es soll aber nach Rominger (1) keine Verantwortung für die Entstehung einer Anaemie tragen, denn er sah neben einem schweren Skorbut beim Meerschweinchen nicht immer eine Anaemie auftreten. Ein anderer Beweis sei die Tatsache, daß die Säuglings-C-Avitaminose zur Möller-Barlowschen Krankheit führt, die nichts mit der Ziegenmilchanaemie zu tun hat. Er zeigte außerdem an 33 Tage alten Ratten, daß Zugabe von reichlich Zitronensaft die Entstehung einer Ziegenmilchanaemie nicht verhütet.

Die Kuhmilchanaemie läßt sich durch Eisengaben heilen, nicht aber die durch Ziegenmilch hervorgerufenen perniciosa- und sprueähnlichen Bilder der Rattenanaemie. Sie reagieren auf Zugabe von Leber und Leberextrakten und können damit vollständig geheilt werden, resp. ihr Entstehen wird verhütet. Rominger (1), György (3).

Die günstigsten Erfolge bei der Heilung der Kuhmilchanaemie wie bei allen hypochromen Anaemien der Ratte hat man mit Ferroeisenpräparaten. Es scheint so, daß die Reduktionskraft des Milieus für die Eisenresorption im Magen maßgebend ist. Dafür soll auch die bei Rominger (4) erwähnte Tatsache sprechen, daß die Frauenmilch eine heilende Wirkung auf die experimentelle Kuhmilchanaemie der Ratte hat, denn Frauenmilch enthält im Verhältnis zur Kuhmilch ausgesprochen viel Vitamin C. (s. u.). Dieses soll den geringen Eisengehalt der Frauenmilch durch sein Reduktionsvermögen gut ausnutzen. Es hält also das leicht oxidierbare Ferroeisen durch seine reduzierende Componente stabil.

Die günstige Wirkung der Frauenmilch auf die experimentelle Rattenanaemie wurde auch hier untersucht. Vier Ratten von durchschnittlich 19 g Gewicht und einem altersentsprechenden Blutwert von 50 % Hämoglobin und 5 Mill. Erythrocyten, ausschließlich mit Kuhmilch ernährt, zeigten nach 18 Tagen eine Anaemie von durchschnittlich 30 % Hämoglobin und einem Erythrocytenwert um 3 Mill. In diesem Zustand wurden die Tiere auf Frauenmilch umgesetzt, die praktisch ascorbinsäurefrei war. Das wurde dadurch erreicht, daß wir die Milch vor der Verfütterung belüfteten, alkalisierten und evtl. erhitzten. Der Vitamin C-Wert der Frauenmilch sank dadurch von normal 3—5 mg/% auf Werte, die unter 0,5 mg/% lagen. So wurde die Milch jeden Tag von neuem vorbehandelt und vor jeder Verfütterung nach der Methode von Schlemmer, Bleyer, Cahnmann (Dichlorphenolindophenoltabletten der Firma Hoffmann-Laroche) cit. bei F. Widenbauer und A. Kühne (5) im Bleiserum titriert. Der Ascorbinsäuregehalt war also in der behandelten Frauenmilch niedriger als der in der Kuhmilch. (Im Mittel 1,3 mg/% nach Wacholder [6]).

Tabelle A.

Tier I

Datum	Hb.	Ery.	Gew.	Nahrung
26. 5.	40	4,5	16	Kuhmilch
14. 6.	34	3,7	—	Frauenmilch, Vit. C-frei
21. 6.	50	5,6	24	

Tier II

Datum	Hb.	Ery.	Gew.	Nahrung
26. 5.	45	4,9	19	Kuhmilch
14. 6.	29	2,7	—	Frauenmilch, Vit. C-frei
21. 6.	45	5,7	28	

Tier III

Datum	Hb.	Ery.	Gew.	Nahrung
26. 5.	50	5,0	19	Kuhmilch
14. 6.	25	4,0	—	Frauenmilch, Vit. C-frei
24. 6.	64	8,1	34	

Tier IV

Datum	Hb.	Ery.	Gew.	Nahrung
26. 5.	50	5,2	19	Kuhmilch
14. 6.	40	5,6	—	Frauenmilch, Vit. C-frei
24. 6.	60	7,2	29	

Das Hb. steigt deutlich an. Die Ery. weit ausgesprochener als wir das bei normaler Frauenmilchnahrung sehen. Also hat Frauenmilch, deren Reduktionskraft praktisch gleich Null ist, auf das Blutbild keinen unterschiedlichen Einfluß im Vergleich zu normaler Frauenmilch.

Schiff (7) glaubte den heilenden Einfluß der Frauenmilch auf die Rattenanaemie dem hohen Milchzuckergehalt zuschieben zu können. Es gelang ihm durch Zugabe von 6 % Milchzucker zur anaemisierenden Kuh- oder Ziegenmilchnahrung die Anaemie zu verhüten. Rominger (4) allerdings hatte diese Untersuchungen bei gleichem Milchzuckerzusatz nicht bestätigen können. Er fand wohl ein langsameres Entstehen der Anaemie, aber keine Verhütung.

Nach diesen Versuchen bleibt es weiterhin unklar, welcher Faktor in der Frauenmilch den günstigen Einfluß ausmacht. Der hohe Milchzuckergehalt und das reichliche Vorhandensein von Vitamin C scheinen wirkungslos zu sein. Vielleicht sind Untersuchungen von Rominger und Bomskov (8) geeignet, der Lösung dieser Frage näher zu kommen.

Wie schon erwähnt, fanden Verfasser bei Ratten oft eine hyperchrome Form der Ziegenmilchanaemie mit perniciosaähnlichem Blutbild. In Analogie der Behandlung der Perniciosa des Menschen mit Leber erhielten die anaemischen Tiere Leberpräparate. In allen Fällen trat eine Besserung resp. Heilung ein, die von einer Retikulocytenkrise eingeleitet war. Dieser folgte ein Erythrocytenanstieg. Das Hämoglobin blieb im Verhältnis zurück, sodaß der Färbeindex von Zahlen über 1 auf Zahlen unter 1 geändert wurde. Durch zusätzliche Gaben von Eisenoxychlorid erreichte das Hämoglobin in wenigen Tagen normale Werte. So wären also Leber- und Eisengaben zusammen in der Lage, sonst anaemisierende Milchen vollwertig zu machen. Verfasser benutzten die gute Wirkung der Leber auf Rattenanaemien zum Austesten der verschiedenen im Handel befindlichen Leberpräparate. Es wurde die Prophylaxmethode bevorzugt. Dabei hielten sich bei bestimmten Dosen des Präparates die Erytrocytenwerte normal, während das Hämoglobin erwartungsgemäß auf die eisenarme Kost hin abfiel. Es stellte sich heraus, daß die schützende Dosis der einzelnen Präparate recht verschieden ist. (Hepatopson 0,2—0,4 tgl.) Diese Versuche wurden von Tschesche und Wolf nachgeprüft, doch liegt ein abschließendes Urteil noch nicht vor.

Haase (9) konnte sowohl mit Verfütterung reiner Leber als auch mit deren Extrakten Ziegenmilchanaemien heilen, die aber nicht eindeutig den Charakter einer Rattenperniciosa hatten. Mit Pferdeleber hatte Verfasserin keine Heilerfolge bei der experimentellen Rattenanaemie. György (3) hat trotz mannigfaltiger Ver-

suche ebenfalls keine perniciosaähnlichen Bilder gesehen. Die Blutwerte seiner Tiere glichen immer der Kuhmilchanaemie der Ratte, also dem Chlorosetyp. Er führt diesen Umstand darauf zurück, daß das Gewicht der Tiere bei Versuchsbeginn höher als 40 g war, statt wie bei Rominger höchstens 35 g.

Sind nun Zusammenhänge zwischen der heilenden Wirkung der Frauenmilch und der heilenden Wirkung der Leber wahrscheinlich?

In der Frauenmilchsammelstelle in Erfurt wird alle gelieferte Milch unter der Höhensonne auf die für Frauenmilch charakteristische Blaufluoreszens geprüft, um sich vor Fälschungen zu schützen. Es fiel nun auf, daß an bestimmten Tagen die Milch mehrerer Frauen, die sonst immer Blaufluoreszens zeigte, zu einer „Gelbmilch" wurde. Man dachte an eine Panschung mit der gelbfluoreszierenden Kuhmilch, konnte das aber durch die Buttersäureprobe ausschließen. Stattdessen stellte sich heraus, daß die Frauen an den Tagen, an denen ihre Milch gelbfluoreszierte, Leber gegessen hatten. Auch nach reichlichem Genuß von Nieren und Fleisch wurde dieser Umschlag festgestellt. Eine gleiche Luminiszens wie die Gelbmilch der Frauen zeigen die alkoholisch-wässrigen Extrakte verschiedener Organe, vor allem der Leber, nach Bestrahlung mit elektrischem Licht. Bomskov (23). Neuere Forschungen haben sich damit beschäftigt, ob diese Luminiszens erregende Substanz der antianaemisch wirksame Faktor sein kann.

Kaiser (10) und ihr Mitarbeiter Müller (11) nehmen an, daß es sich bei der Gelbfluoreszens um das aus der Leber übergegangene Lactoflavin handelt. Sie gingen diesen Vermutungen nach und ihre physiko-chemischen Untersuchungen ließen den Schluß zu, daß der Grad der Gelbfärbung vom Gehalt an Lactoflavin abhängt, denn nach Zusatz reinen Lactoflavins zur Frauenmilch trat dieselbe Fluoreszens auf wie bei der Milch der Frauen, die Leber gegessen hatten. Sie prüften den Grad des Überganges der Luminiszens erzeugenden Substanz derart, daß sie den Milchspenderinnen bestimmte Mengen von Leber als Nahrung gaben. Sie sahen dann das vermeintliche Lactoflavin in der Milch im geraden Verhältnis erscheinen. Die Einschußzeit wurde bis zu ihrem Maximum festgestellt, sodaß der höchste Lactoflavinwert 4 Stunden nach den Lebergaben in der Frauenmilch beobachtet wurde. Die ersten Spuren der Fluoreszens beobachteten die Autoren erst bei einem Lactoflavingehalt von 0,75 mg in der Milch. Der Genuß von einem Kilogramm Leber läßt nach den Untersuchungen 15,9 mg Lactoflavin in der Milch erscheinen. Bei vegetarischer Ernährung beobachtete Müller keine Luminiszens in der Frauenmilch, obwohl die Nahrung sehr Vitamin B_2-reich war. Griebel (12) hingegen konnte bei der Milch von

Frauen, die sich ausschließlich vegetarisch ernährten, auch eine Luminiszens beobachten.

Bei einer Auswertung der Versuche durch die Zusammenhänge zwischen Lactoflavin und der experimentellen Rattenanaemie festgestellt werden sollen, ist darauf hinzuweisen, daß gewöhnliche Kuhmilch ungefähr gleichviel Lactoflavin enthält, als normale Frauenmilch. Drigalsky (13), Koschara (14). Es kann also die Heilkraft der Frauenmilch bei der experimentellen Rattenanaemie demnach nicht auf Lactoflavin beruhen, denn die Kuh- und Ziegenmilch erzeugt ja eine Anaemie, die durch Frauenmilch gebessert wird. Wie unten ausgeführt, beeinflußt aber die mit Leber angereicherte Frauenmilch die Rattenanaemie über das beobachtete Maß der gewöhnlichen Frauenmilch hinaus. Sothmann wies nach, daß der wasserlösliche Faktor des Vit.-B_2-Komplexes, also das Flavin, keinen Einfluß auf die Entstehung oder Verhütung der experimentellen Rattenanaemie hat. Sothmann (21) und Bomskov. Das Vitamin B_2 ist nach dem jetzigen Stand der Forschung komplexer Natur. Man sieht in dem eigentlichen Vitamin B_2 (Lactoflavin) den Wachstumsfaktor. Dieses Vitamin ist aber nur ein Bestandteil des sog. B_2-Komplexes, zu dem außer dem Lactoflavin noch drei weitere, bis jetzt bekannte aber chemisch nicht dargestellte Substanzen gehören, die Beziehungen haben zur Pellagra, zur Anaemie, zu Magen-, Darm- und Hautveränderungen. Schließlich wird einem Faktor des Vitamin B_2 auch die Erfüllung der Aufgabe des Castle'schen Extrensicfaktors zugesprochen, der geeignet sein soll, perniciosähnliche Bilder wie Sprue oder Cöliacie zu heilen. Er soll zusammen mit dem fermentativen Intrensicfaktor das antianaemische Prinzip bilden, welches in der Leber gespeichert wird, über dessen Struktur oder Wirkung auf die Blutbildung wir aber bisher wenig wissen.

Für die Fragestellung, ob Leber und Frauenmilch gleichsinnig bei der Heilung der experimentellen Rattenanaemie wirken, ist die Tatsache von Interesse, daß antianaemisch wirksame Substanzen aus der Leber in die Frauenmilch übergehen.

Schönenberg (15) hat an der hiesigen Klinik dem Einfluß der Milch von Ziegen, die vorher mit Campolon behandelt waren, auf die mit Ziegenmilch hervorgerufene Anaemie der Ratte geprüft. Verfasserin konnte nachweisen, daß diese Milch heilend, zum mindesten nicht anaemisierend wirkt. In den Versuchen wurden Tiere vom üblichen Gewicht gewählt, das nach Rominger versprechen soll, eine Anaemie vom hyperchromen Charakter zu erzeugen. Eine Gruppe von den Ratten wurde mit Kuhmilch, die andere mit Ziegenmilch ernährt. Bei beiden Gruppen trat aber eine hypochrome Anaemie auf. Wenn auch die Ziegenmilchtiere in ihrem

Färbeindex etwas höher blieben, so kann man von einem Perniciosatyp der hier dargestellten Ziegenmilchanaemie nicht sprechen. Die Anaemien beider Nahrungsformen heilten auf Eisengaben gut. Eine andere Gruppe von ziegenmilchanaemischen Ratten wurde mit Ziegenmilch eines Tieres gefüttert, dem täglich 2 ccm Campolon gespritzt wurden. Die experimentelle Rattenanaemie heilte auf diese vorbehandelte Nahrung hin. Mit diesen Versuchen wurde also der Beweis erbracht, daß die mit Leber heilbare Ziegenmilchanaemie der Ratte, unabhängig ob perniciosaähnlich oder nicht, auch durch Zuführung von Leberextrakt an das Milchtier verhütet werden kann.

Es wurde nun in neuen Versuchen geprüft, ob wirksame antianaemische Lebersubstanzen nach oraler Aufnahme von Leber in die Frauenmilch übergehen.

Man weiß aus der Behandlung der Anaemie des Menschen mit Leber, daß die Reticulocytenkurve ein sicherer Indikator der therapeutischen Wirksamkeit von Leber ist. Die Reticulocyten werden in wechselnder Menge gefunden und steigen im allgemeinen bis auf Werte von 20 %. Meulengracht (16) hält aber einen Rückschluß auf das Verhalten der Reticulocyten nur da für angezeigt, wo die Anaemie beträchtlich ist. Grävinghoff (17), Bomskov (1), Heuberger (18). Auf welchen Reiz hin die Reticulocyten in die Blutbahn gelangen, ist nicht bekannt. Man beobachtet bei manchen schweren Anaemieformen keine Reticulocytose im Blut, während wieder andere leichtere Formen die Reticolocytose haben. Eine Blutbesserung braucht nicht von einem Anstieg der Reticulocyten begleitet zu sein, während umgekehrt nach Reticulocytenkrisen gelegentlich keine Blutbildänderung beobachtet wurde.

Gänßlen (22), Tsonos (19) spricht von einer Regulationseinrichtung des erythropoetischen Systems, das, je nach seiner Stabilität von verschiedenen Noxen verschieden zu beeinflussen ist. Andere wieder, wie z. B. Stepp (20) nehmen eine Knochenmarksperre an, die bei Schädigung des Blutes oder der blutbildenden Organe einsetzen soll und dann einen Mangel an Reticulocyten auftreten läßt. Er sagt, daß ein antianaemischer Faktor des Vitamin B_2-Komplexes geeignet sein soll, diese Knochenmarksperre zu lösen, was dann zu ausgesprochenen Reticulocytenkrisen führt. Diese Krisen haben wir neben der anderen Entwicklung des Blutbildes in folgenden Versuchen beobachtet.

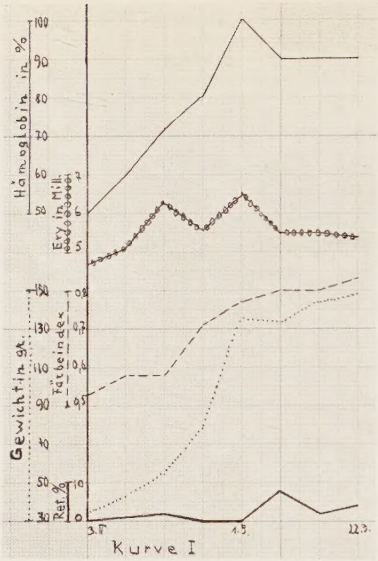
In der ersten Versuchsreihe wurden Ratten einseitig mit Ziegenmilch ernährt. Die Tiere saßen zu zweit in Glaskäfigen, die mit Deckeln aus weitmaschigem Zinkdraht zugedeckt und halb mit Holzwolle, die täglich gewechselt wurde, angefüllt waren. Es wurde zunächst aus Glasnäpfen gefüttert, und wenn die Tiere kräftiger waren,

aus hängenden Tropfflaschen. Dabei wurde Wert darauf gelegt, daß sich der Milchrahm nicht absetzte, was wir durch häufiges Umrühren erreichten. Die Stühle der Tiere wurden bald schaumig gelb und später lehmartig, der Leib aufgetrieben, was Rominger neben anderen Erscheinungen, die wir nicht beobachten konnten, auf die durch Vitamin B_2-Mangel hervorgerufene Rattensprue zurückführt. So konnten wir z. B. einen Krebsgang und auch Zungenveränderungen an den Tieren nicht beobachten. Die Tiere tranken, ob krank oder gesund, alle in gleichem Maße mit den Pfoten.

Sothmann (20) wies nach, daß der wasserlösliche Faktor des Vitamin B_2-Komplexes, also das Flavin, keinen Einfluß auf die Entstehung oder Verhütung der experimentellen Ziegenmilchanaemie hat.

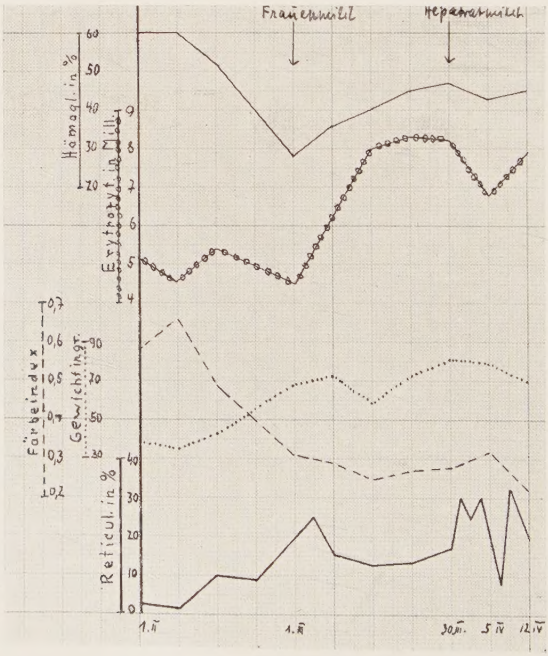
Viele, besonders amerikanische Autoren betonen, daß es zur Erzeugung eines eindeutigen Anaemiebildes sehr wichtig ist, die Versuchstiere an der Koprophagie zu verhindern. Jüngst hat Schwartzer in der hiesigen Klinik Literatur darüber zusammengestellt, die darauf hinweist, daß es bei der experimentellen Anaemieforschung wichtig ist, den Einfluß der Koprophagie zu beachten. Ratten sind in der Lage, auch wenn sie Vitamin B_2-frei ernährt sind, diesen Vitaminkomplex im Dickdarm zu synthetisieren. Das Vitamin wird aber nicht resorbiert, sondern im Stuhl ausgeschieden. Wenn die Tiere ihre Fäces fressen, können sie auch bei Vitamin B-freier Ernährung ausreichend viel von dem Vitamin bekommen. Da es im Grunde nicht auf den Vitamin B-Stoffwechsel ankam, haben wir den Einfluß der Koprophagie vernachlässigt.

Hämoglobin und Erythrocyten wurden nach den allgemein üblichen Methoden bestimmt. Zur Auszählung der Reticulocyten wurde das Blut auf einem mit einer 1%igen alkoholischen Brillantcresylvioletlösung bestrichenen Objektträger ausgezogen und 20 Minuten in der feuchten Kammer belassen. Bei jeder der zahlreichen Färbe- und Zählmethoden wird nur eine bestimmte Gruppe von vitalgranulierten Erythrocyten erfaßt. Der Fehler verteilt sich aber auf alle Untersuchungen gleichmäßig und beeinträchtigt höchstens den Vergleich mit dem Befunde anderer Autoren, nicht aber die Ergebnisse, die mit der gleichen Methode von einem Untersucher erhoben worden sind.



Kurve I

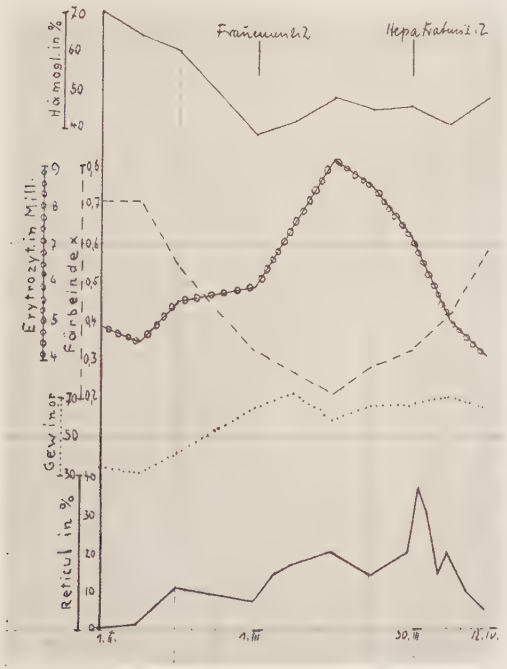
Kurve I zeigt die normale Entwicklung einer Ratte, die keine ausgewählte Kost erhielt.



Kurve II

Tabelle 2 zu Kurve II.

Dat.	Hb.	Ery.	F. I.	Ret.	Gew.	
1. 2.	60	5,16	0,58	2,5	39	Ziegenmilch
8. 2.	60	4,54	0,66	1,5	36	
15. 2.	52	5,37	0,49	10,0	42	
1. 3.	28	4,50	0,31		68	Frauenmilch
4. 3.				25,0		
8. 3.	36	6,24	0,29	15,5	72	
15. 3.	40	7,99	0,25	13,0	59	
22. 3.	45	8.30	0,27	13,5	72	
30. 3.	47	8.20	0,28	17,0	81	Hepatratmilch
2. 4.				**30,0**		
3. 4.				**25,0**	—	
4. 4.	—	—		**30,0**		
5. 4.	43	6.80	0,32	18,0	78	
6. 4.		—		8,0		
7. 4.				**32,0**		
12. 4.	45	7,93	0,20	20,0	69	



Kurve III

Tabelle 3 zu Kurve III.

Dat.	Hb.	Ery.	F. I.	Ret.	Gew.	
1. 2.	70	4,90	0,71	0,5	35	Ziegenmilch
8. 2.	64	4,49	0,71	1,5	32	
15. 2.	60	5,50	0,54	11,0	42	
1. 3.	38	5,90	0,32	7,5	65	Frauenmilch
4. 3.	—	—	—	14,0	—	
8. 3.	42	7,60	0,27	17,0	72	
15. 3.	48	9,23	0,21	20,0	59	
22. 3.	45	8,50	0,28	14,0	67	
30. 3.	46	7,20	0,32	20,0	67	Hepatratmilch
2. 4.	—	—	—	**37,0**	—	
3. 4.	—	—	—	**30,0**	—	
4. 4.	—	—	—	14,0	—	
5. 4.	41	5,00	0,41	**20,0**	71	
6. 4.	—	—	—	10,0	—	
12. 4.	48	4,12	0,60	5,0	65	

Die in Kurve II und III beschriebenen Versuchstiere erhielten zunächst Ziegenmilch. Ihr Anfangsgewicht betrug 35 und 39 g. Nach der ersten Woche reagierten die Tiere mit einem starken Hb.-Abfall, der über 4 Wochen anhielt, während sich die Ery. um 5 Mill. hielten. Das Gewicht stieg im Anfang gut an, um sich später weit unter dem normalen Gewicht einer gesunden Ratte konstant zu halten. Es ist hier auffällig, daß der Färbeindex stetig abfällt und daß die Anaemie nie Tendenz zeigt hyperchrom zu werden. Diese, den Rominger'schen Ziegenmilchanaemieformen ganz entgegengesetzten Resultate kann man evtl. auf das hohe Anfangsgewicht der Tiere zurückführen. Die Reticulocyten steigen allmählich mit dem Grad der Anaemie an. Nach 4 Wochen wird die Ziegenmilch durch einfache Frauenmilch ersetzt. Die Erythrozyten vermehren sich daraufhin ausgesprochen, wie das erwartet und bisher regelmäßig bei Frauenmilchverfütterung beobachtet wurde. Nach 2 Wochen dieser Ernährung fallen die übernormalen Erythrozytenwerte unregelmäßig wieder ab. Nach weiteren 4 Wochen wurde der Amme Hepatratum liquidum*) gegeben und zwar so, daß sie morgens und mittags je 2 Eßlöffel davon zu der anderen reichhaltigen Nahrung bekam. Diese Menge entspricht einer Rohlebermenge von einem Pfund. Am nächsten Tag wurde die so vorbehandelte „Hepatratmilch" statt der einfachen von derselben Amme stammenden Milch

*)Den Nordmarkwerken danke ich hiermit für die freundliche Überlassung größerer Versuchsmengen.

an die Tiere verfüttert. Die Ery-Werte ändern sich nicht. Hingegen sieht man sehr deutlich schon am nächsten Tage eine ausgesprochene Retikulocytenkrise.

Kurve IV

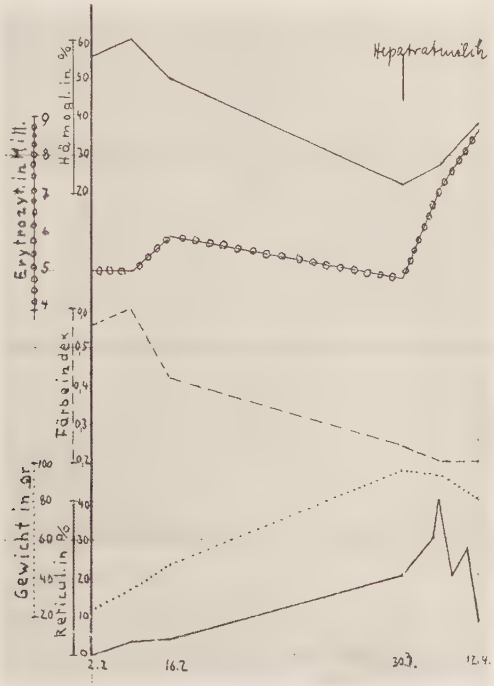


Tabelle 4 zu Kurve IV.

Dat.	Hb.	Ery.	F. I.	Ret.	Gew.	
2. 2.	56	5,00	0,56		26	Ziegenmilch
8. 2.	60	5,00	0,60	3,5	35	
16. 2.	50	5,90	0,42	4,0	48	
30. 3.	23	4,80	0,24	20,0	96	ab 2. 4. Hepatratmilch
4. 4.				**30,0**		
5. 4.	28	7,20	0,20	**40,0**	93	
6. 4.				20,0		
7. 4.				**27,0**		
12. 4.	38	8,72	0,20	8,0	80	

Kurve IV zeigt eine Ziegenmilchanaemie, deren Hb.-Werte erst innerhalb von 8 Wochen bis auf 23 % abfielen, deren Erythrocyten sich aber auch hier immer um 3 Mill. hielten. Das Tier wog bei Versuchsbeginn 26 g. Trotzdem fiel der Färbeindex erheblich ab Es wurde hier im Gegensatz zu Kurve II und III statt zunächst einfacher Frauenmilch gleich „Hepatratmilch" gegeben. Die Erythrocyten und das Hb steigen stark an, doch braucht das nicht wie aus Kurve II und III hervorgeht auf Hepatrat zu beruhen, sondern findet seine Erklärung in der heilenden Wirkung der Frauenmilch als solcher. Das Gewicht fiel wie immer bei Frauenmilchverfütterung im ganzen ab. Am hervorstechendsten in dem Bild der Kurve ist auch hier wieder die Reticulocytenkrise.

Tabelle 5

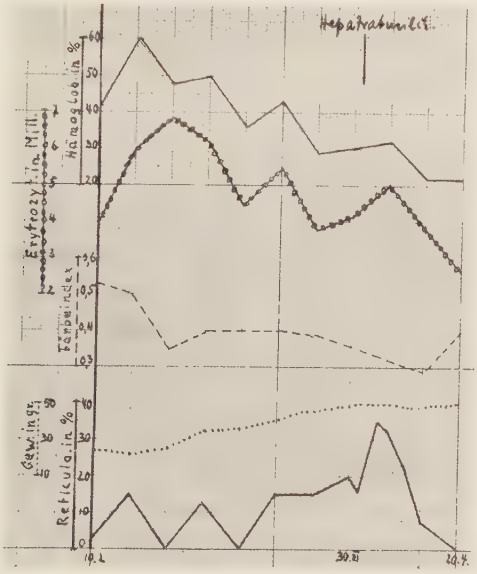
Dat.	Hb.	Ery.	F. I.	Ret.	Gew.	
3. 3.	52	5,70	0,45	2,5	21	Ziegenmilch
10. 3.	40	5,20	0,39	10,0	25	
17. 3.	34	4,70	0,35	21,0	33	
24. 3.	20	3,50	0,28	22,0	41	
1. 4.	19	3,10	0,30	22,0	45	ab 2. 4. Hepatratmilch
4. 4.	—	—	—	**33,0**	—	
5. 4.	—	—	—	**48,0**	—	
6. 4.	19	5,10	0,19	20,0	45	
7. 4.	—	—	—	**24,0**	—	
14. 4.	20	5,20	0,19	**27,0**	42	
20. 4.	34	4,90	0,34	10,0	40	

Das in Tabelle 5 dargestellte Tier ist eins von drei Tieren, deren Gewicht bei Versuchsbeginn so gering war, daß wir Mühe hatten, es am Leben zu erhalten. Die einseitige Ziegenmilchverfütterung führte aber auch hier wieder zu einer hypochromen Anaemie, die sich sehr schnell entwickelte. Nach 4 Wochen wurde der Einfluß der „Hepatratmilch" geprüft. Auffällig ist wieder die Reticulocytenkrise, die Erythrocyten und das Hb steigen ebenfalls.

Tabelle 6 (zu Kurve VI)

Dat.	Hb.	Ery.	F. I.	Ret.	Gew.	
10. 2.	42	3,92	0,53	2,5	24	Frauenmilch
16. 2.	60	6,02	0,50	15,0	22	
23. 2.	48	6,85	0,35	0,0	25	
2. 3.	50	6,18	0,40	13,0	34	
9. 3.	36	4,46	0,40	0,0	36	
15. 3.	43	5,50	0,40	15,0	41	
22. 3.	29	3,80	0,39	15,0	47	
30. 3.	30	4,20	0,36	20,0	49	
3. 4.	—	—	—	16,0	—	ab 2. 4. Hepatratmilch
4. 4.	—	—	—	**35,0**	—	
5. 4.	32	5,00	0,32	**33,0**	50	
6. 4.	—	—	—	23,0	—	
7. 4.	—	—	—	16,0	—	
13. 4.	22	3,82	0,29	8,0	48	
20. 4.	22	2,64	0,40	0,0	50	

Kurve VI



Kurve VI soll einen Ausschnitt aus einer Versuchsserie von Ratten geben, die bei Beginn 24—28 g wogen und gleich mit ein-

facher unbehandelter Frauenmilch ernährt wurden. Der Anstieg der Erythrozyten und des Hb. ist auch bei diesem altersentsprechend normalen Blutwert deutlich zu sehen. Später schwanken Hb. sowie Erythrocyten unregelmäßig über eine Dauer von 7 Wochen, um dann schließlich eine wenn auch im Vergleich zur Ziegenmilchernährung geringe Anaemie zu erreichen. Der Färbeindex bleibt fast auf gleicher Höhe. Das Gewicht steigt stetig, aber sehr langsam. Es wird an eine kalorische Mangelanaemie gedacht. Schließlich wird „Hepatratmilch" gegeben. Darauf ist außer der Reticulocytenkrise nichts Auffälliges an dem unregelmäßigen Verlauf zu sehen.

Tabelle 7

Dat.	Hb.	Ery.	F. I.	Ret.	Gew.	Nahrung
			Tier I			
17. 2.	31	4,30	0,36	22	24	Frauenmilch
24. 2.	60	6,56	0,46	7	22	
1. 3.	—	5,76	—	15	22	
10. 3.	46	5,90	0,40	7	24	
16. 3.	36	5,00	0,36	7	25	
23. 3.	28	4,20	0,33	13	25	
			Tier II			
1. 3.	60	5,70	0,52	0	18	
13. 3.	48	5,47	0,44	7	21	
16. 3.	47	5,10	0,46	7	21	
23. 3.	50	5,40	0,46	12	20	
			Tier III			
1. 3.	54	4,47	0,60	20	18	
13. 3.	40	4,00	0,50	8	17	
16. 3.	30	3,50	0,43	7	19	
23. 3.	16	2,90	0,28	13	19	
			Tier IV			
1. 3.	54	6,31	0,43	2	14	
10. 3.	42	5,37	0,39	8	20	
16. 3.	30	3,70	0,40	17	17	
23. 3.	30	4,90	0,30	25	17	

Tabelle VII soll einen Überblick über die Entwicklung von vier Ratten bei ausschließlicher Ernährung mit einfacher Frauenmilch geben. Bei Tieren 2,3 und 4 konnten die Blutwerte am Anfang nicht bestimmt werden. Das erste Resultat ist also schon das von normaler Frauenmilch beeinflußte. Tier 1 zeigte einen Anstieg der Erythrocyten bald nach Beginn der Fütterung mit Frauenmilch. Aus-

gesprochen und interessant ist hier der Verlauf des Gewichtes. Die Tiere wuchsen während 4 Wochen gar nicht, waren aber auffällig lange lebhaft und munter, bis dann bei allen ziemlich plötzlich der Tod eintrat. Auch bei der Entwicklung dieser Anaemie wurde an eine kalorische Mangelanaemie gedacht.

Bei den zahlreichen Versuchsreihen konnte auf Ziegenmilchfütterung hin nie eine hyperchrome Anaemie erzeugt werden. Es werden die Versuchsergebnisse vieler anderer Autoren bestätigt, Schönenberg (14), György (3) etc. die im Gegensatz zu Rominger ebenfalls immer eine hypochrome Anaemie gefunden haben. Die in die Frauenmilch übergegangene antianaemisch wirkende Lebersubstanz wurde hier in ihrer Wirkung auf die hypochrome nicht perniciosaähnliche Anaemie geprüft. Der Einfluß dieses Faktors wurde an den Retikulocytenkrisen abgelesen. Es ist eine Erfahrungstatsache, über die z. B. Gänßlen (22) in seiner Arbeit: „Über die Erfolge und Indikationen des injizierbaren Leberextraktes" berichtet, daß eine Heilung auf Leberbehandlung hin kein unbedingtes diagnostisches Merkmal der hyperchromen Anaemie ist, sondern daß sie auch bei gastro-intestinal und toxisch bedingten hypochromen Anaemien gut ansprechen kann. Diese Meinung findet durch die hiesigen Versuche eine Bestätigung. Bei der Beeinflussung der hier dargestellten Rattenanaemien und ihrer Reticulocytenwerte spielt vielleicht ein Faktor des Vitamin B_2 Komplexes eine Rolle. Dabei ist aber mit Rücksicht auf den hohen Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch zu erwähnen, daß Seyderhelm und Greve (cit. Heuberger [18]) auch der Ascorbinsäure einen Einfluß auf die Reticulocytenausschwemmung zuschreiben, wenn auch in weit geringerem Maße als es der Vitamin B_2-Komplex der Leber vermag.

Ungelöst bleibt aber weiterhin die Frage, welcher Stoff in der einfachen Frauenmilch den ausgesprochenen Erythrocytenanstieg bei der experimentellen hyperchromen Anaemie der Ratte bewirkt. Die von Rominger angegebene hohe Schutzkraft des Vitamin C auf das in der Frauenmilch enthaltene Eisen in seiner Ferroform und die dadurch bedingte günstige Resorption im Magen hat in diesen Versuchen nicht bewiesen werden können. Die Wirkung des hohen Milchzuckergehaltes der Frauenmilch auf die Rattenanaemie hat Rominger durch seine Versuche in Frage gestellt. So kann also der Vitamin-B_2-Komplex als reizbildend auf die Reticulocyten angesehen werden (Stepp, Gänßlen), nicht aber als Träger der typischen Heilwirkung der Frauenmilch, denn Vitamin B_2 soll ebenso reichlich in der Ziegenmilch vorhanden sein, die eine Anaemie erzeugt, wie in der Frauenmilch (Drigalski) bei der die Anaemie, wenn überhaupt, in ganz geringem Maß auftritt und dann als kalorische Mangelanaemie aufgefaßt werden muß.

Dem Vitamin B_2 als Wachstumsfaktor oder Laktoflavin muß sowohl die Fähigkeit die Retikulocyten anzuregen als auch das rote Blutbild überhaupt zu verbessern, abgesprochen werden. Rominger. Die Luminiszens der Frauenmilch, deren Spendern Leber gegeben wurde, kann wohl auf dem Lactoflavin beruhen. Es geht aber aus den angegebenen Versuchsreihen hervor, daß mit dem Lactoflavin auch andere Faktoren, zum mindesten der, welcher eine Retikulocytose hervorruft, in die Frauenmilch übergehen. Das bestätigen auch die Beobachtungen von Castle, György, Stepp etc., die das Lactoflavin immer gemeinsam mit den Faktoren des Vitamin B_2-Komplexes auftreten sahen.

Zusammenfassung.

Frauenmilch und Leber wirken günstig auf die experimentelle Rattenanaemie.

1. Es wurde bei Frauenmilch, die fast Vitamin C-frei war, derselbe günstige Einfluß auf die experimentelle Rattenanaemie gesehen, wie bei gewöhnlicher Frauenmilch. Der hohe Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch ist daher ohne Einfluß auf das Blutbild der Ratte.

2. Eine Amme erhielt Hepatrat. liquid. zusätzlich zur Nahrung. Auf die Rattenaemie wirksame Leberbestandteile gingen in die Milch dieser Frau über. Wurde diese sogenannte Hepatratmilch verfüttert, so traten als Indikator der Wirksamkeit dieser Lebersubstanzen auf das erythropoetische System deutliche Reticulocytenkrisen auf, im Gegensatz zur gewöhnlichen Frauenmilchnahrung.

Schrifttum:

1. Rominger und Mitarbeiter: Zeitschr. exper. Med. 89, 809 (1933) Klin. Wschr. 1935/I 148.
2. Beumer u. Wieczorek: Jahrb. Kinderhk. 107, 311 (1925).
3. György: Zeitschr. Kinderhk. 56, 1 (1934).
4. Rominger: Mschr. Kinderhk. 68, 178 (1937).
5. Widenbauer: Zeitschr. f. Vit. Forschung, Heft 1, 61 (1937).
6. cit. Frank: Mschr. Kinderhk. 69, 195 (1937).
7. Schiff, Eliasberg, Joffe: Jahrb. Kinderhk. 139, 143 (1933).
8. Rominger und Mitarbeiter: Zeitschr. exper. Med. 89, 818 (1933).
9. Haase: Mschr. Kinderhk. 60, 241. (1934).
10. Kayser: Dtsch. med. Wschr. 1937/I, 136, 712.
11. Müller: Klin. Wschr. 1937/I, 807.
12. Griebel: Ernährung, 1937, Heft 2, 68.
13. Drigalsky: Klin. Wschr. 1935/I, 773.
14. Koschora: Klin. Wschr. 1937/II, 1159.
15. Schönenberg: Mschr. Kinderhk. 63, 414 (1935).
16. Meulengracht: cit. Mschr. Kinderhk. 68, 162 (1937).
17. Grävinghoff: Mschr. Kinderhk. 68, 162 (1937).
18. Heuberger: Jahrb. Kinderhk. 68, 247 (1937).
19. Tsonos: Klin. Wschr. 1933/I, 542.
20. Stepp: Die Vit. und ihre klin. Anwendung, Verlag Enke (1936).
21. Sothmann: Arch. d. Kinderhk. 104, 193 (1935).
22. Gänsslen: Dtsch. med. Wschr. 1931/II, 1926.
23. Bomskov: Methodik der Vitaminforschung, Leipzig 1935.

Lebenslauf.

Ich, Dietrich Goedeckemeyer, wurde am 21. Mai 1909 als Sohn des damals königl. preuß. Oberförsters Leopold Goedeckemeyer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Lange, in Hann. Münden geboren. Am 6. März 1931 bestand ich an der Staatl. Lutherschule zu Eisleben meine Reifeprüfung. Ich studierte Medizin an den Universitäten Leipzig, München und Königsberg, wo ich Ende 1936 das medizinische Staatsexamen ablegte. Während meines praktischen Jahres war ich 6 Monate an der Universitäts-Kinderklinik in Göttingen und 2 Monate an der dortigen Universitäts-Ohrenklinik. Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant am Stubenrauch-Kreiskrankenhaus, Berlin-Lichterfelde, tätig.